

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

855

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean STENGEL

Né le 14 septembre 1933, à Champigny-sur-Marne (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 1960

Contribution à l'étude
DU SYNDROME DE GASSER

Anémie hémolytique - Purpura thrombopénique

Nécrose corticale du rein

et à son cadre nosologique

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean STENGEL

Né le 14 septembre 1933, à Champigny-sur-Marne (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 1960

Contribution à l'étude
DU SYNDROME DE GASSER

Anémie hémolytique - Purpura thrombopénique

Nécrose corticale du rein

et à son cadre nosologique

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAIVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	SICARD (A.)
	Cochin
	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu
	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine
	GOSSET (J.)
	Salpêtrière
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais
	DE GENNES (L.)
	Cochin
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu
	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière
	SOULIÉ (P.)
	Pitié
	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine
	KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Port-Royal
	Tarnier
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	FEY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DEPARIS (M.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)

MM.

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTER (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.) CHAPUIT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	LÉGER (L.)		LEPAGE (F.)
	OLIVIER (C.)		MAYER (M.)
	PADOVANI (P.)		MERGER (R.)
	POILLEUX (F.)		RAVINA (J.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	BOUDIN (G.)		
	CONTE (M.)	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.),
	Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.),
	LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553814_0020

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

*Son souvenir est à jamais gravé dans
mon cœur.*

A MA GRAND-MÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

Avec toute mon affection.

A MON PÈRE

Il m'a toujours donné l'exemple du travail et de la volonté.

Cette thèse est le modeste témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA MAMAN

Qui est tout pour moi.

C'est à son amour, à sa tendresse, à son dévouement que je dois ma réussite.

Sa présence à mes côtés concrétise mon bonheur.

Puisse le courage qui la caractérise ne pas l'abandonner dans l'épreuve difficile qu'elle traverse.

Mon bras sera toujours son plus fidèle soutien.

A MES FRÈRES

Ils savent l'immense affection que je leur porte.

Leur conscience, leur courage ne me font pas douter de leur réussite.

A MON FILLEUL

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

ET TOUT SPÉCIALEMENT AU DOCTEUR FRANCIS TROY

ET A CEUX DU CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRÉTEIL

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Nous le prions d'agréer, avec nos sin-
cères remerciements, l'hommage de notre
profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MATHIEU

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Nous avons été très heureux de travailler avec lui à la rédaction de cette thèse, pour laquelle il n'a ménagé ni son temps, ni sa peine.

Nous lui exprimons notre bien vive reconnaissance et nos sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CANET

Assistant du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

*Il nous a suggéré le sujet de cette thèse
et nous a aidé de ses conseils avisés.*

Témoignage de notre vive gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BÉNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PATEL

MONSIEUR LE DOCTEUR L. ROUQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MOUQUIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BROCARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

MONSIEUR LE DOCTEUR BOLGERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR T. ALAJOUANINE

MONSIEUR LE DOCTEUR JAMIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOLLARET

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. AUBIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RENARD

MONSIEUR LE DOCTEUR DELINOTTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAJOUANINE

Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

*En témoignage de gratitude pour la
bienveillance qu'il nous a constamment
manifestée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. POUILLARD

Qui nous a prouvé sa grande amitié.

INTRODUCTION

La nécrose du cortex rénal, relativement fréquente chez l'adulte, est très rare chez le nourrisson puisque les deux premières observations sont dues à CAMPBELL et HENDERSON, en 1949, et que depuis le nombre de cas publiés est inférieur à vingt.

De ce cadre des nécroses corticales rénales du jeune enfant ou du nourrisson, qui groupe des faits d'étiologie variée, GASSER et ses collaborateurs ont isolé, en 1955, sous le nom de syndrome hémolytique urémigène avec nécrose du cortex rénal, un tableau clinique très particulier : leurs cinq cas associent, en effet, à une nécrose corticale rénale, une anémie hémolytique et un purpura thrombopénique. D'emblée, ces auteurs insistaient sur le fait que le tableau anatomo-clinique était très différent de celui du crush-syndrome et était, au contraire, semblable à celui du purpura thrombotique thrombocytopénique.

En effet, ce syndrome, décrit en 1926 par MOSCHOWITZ, a le même tableau clinique quoique l'atteinte rénale y soit, en général, plus inconstante ou plus discrète, mais diffère anatomiquement car il est caractérisé par des lésions de thrombose artériolo-capillaire disséminées à tous les organes, lésions qui portent le nom de micro-angiopathie thrombotique (M.A.T.) depuis les travaux de SYMMERS.

Plus récemment, en 1958, ROYER et ses collaborateurs ont isolé un troisième tableau identique au point de vue clinique, mais où anatomiquement les lésions de M.A.T. sont exclusivement localisées au rein. Ces auteurs concluaient, en 1960, à l'identité de ces trois tableaux malgré leurs différences anatomiques et proposaient de les grouper sous le nom de micro-angiopathie thrombotique du rein.

Le but de ce travail est, à propos d'une observation de syndrome de Gasser, de reprendre l'étude anatomo-clinique de ce syndrome rare et de nous efforcer de prouver qu'il est lié à une micro-angiopathie thrombotique. Puis nous envisagerons les différentes théories concernant la pathogénie, l'étiologie, le pronostic et le traitement de ce syndrome.

CHAPITRE I

OBSERVATION

L'enfant B... Catherine est née le 23 février 1958 au terme d'une grossesse normale. Jusqu'à l'âge de six mois, sa croissance staturo-pondérale et son alimentation sont satisfaisantes.

— Dans la soirée du 6 septembre 1958, ce nourrisson de six mois est hospitalisé au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil pour une anurie avec anémie et syndrome hémorragique.

— La maladie a débuté le 23 août par une diarrhée peu importante. Elle retentit peu sur l'état général et semble améliorée grâce à un traitement diététique.

— Dans la nuit du 4 septembre, l'enfant s'agite, vomit, et la température s'élève à 38°. L'enfant reçoit 0,25 g de chloramphénicol et 0,01 g de phénobarbital.

— Brutalement, le 5 septembre à 23 h 30, il est pris de crises convulsives généralisées et est alors hospitalisé à Créteil.

Les crises convulsives se succèdent au cours de la nuit, tantôt droites, tantôt gauches, mal contrôlées par le gardénal sodique.

L'examen clinique, en dehors des crises, est normal ainsi que le L.C.R. et le F.O.

La diarrhée est importante.

Un traitement antibiotique est institué et une perfusion de 85 cm³ de sérum glucosé isotonique, 85 cm³ de sérum salé isotonique et 80 cm³ de sérum bicarbonaté est installée.

Plusieurs signes vont apparaître au cours de la journée :

— L'enfant n'a pas uriné depuis son entrée et un sondage confirme l'anurie, ne ramenant que quelques millilitres d'urines, contenant de très nombreuses hématies.

— Un syndrome hémorragique apparaît : pétéchies sur l'abdomen, ecchymoses au niveau du bras.

— Les examens révèlent une anémie à 2.110.000, puis 2.960.000 G.R. avec anisocytose, anisochromie et normoblastose ; légère leucocytose à 16.500, puis 13.700 G.B. avec 50 % de polynucléaires neutrophiles.

— Des examens chimiques du sang faits au cours de la journée montrent par litre :

— Urée	2,45	g/l		
— Na	133	meq/l	128	meq/l 128 meq/
— Cl	89	meq/l	98	meq/l
— CO ₃ H	9,3	meq/l	9,36	meq/l
— K	7,5	meq/l	7,5	meq/l

— Au cours de cette même journée, l'enfant est toujours subcomateux, mais coma un peu moins profond avec une réponse au pincement et une reprise de la déglutition.

On note un œdème discret aux extrémités en même temps que persiste l'anurie. Un nouveau sondage vésical ne ramène qu'un demi-millilitre d'urines troubles ne contenant ni pus ni cylindres, mais de très nombreuses hématies.

Le transfert de l'enfant dans le Service du Professeur Agrégé ROYER, à l'Hôpital des Enfants-Malades, est alors décidé le 6 septembre à minuit.

La température est normale, l'enfant est très pâle, demi-consciente et agitée, geignarde. On retrouve des pétéchies au niveau de l'abdomen, une ecchymose de la lèvre. Il existe un léger œdème des paupières. La T.A. est à 9-5.

L'examen clinique est par ailleurs négatif ; il n'y a pas de gros reins. Les crises convulsives ont cessé. L.E.E.G. montre un tracé très altéré, sans anomalies paroxystiques, sans signes en foyer.

La diarrhée persiste avec une flore nulle, des cocci gram + extrêmement rares avec culture sur milieu de Chapman négative. On note un melœna.

— Au cours de la journée du 7 septembre, de nouvelles ecchymoses apparaissent et 10 ml d'urines sont spontanément émises et contiennent un important coagulum albumineux.

L'anémie est à 1.490.000 G.R. avec anisocytose, poïkilocytose, distorsion érythrocytaire et nombreuses formes angulaires des hématies. Les réticulocytes sont au nombre de 9 %. Le myélogramme montre 29 % d'érythroblastes. Aucun anticorps n'a pu être décelé par les techniques actuellement connues. La résistance globulaire est normale.

Le syndrome hémorragique est dû à un purpura thrombopénique : plaquettes à 46.000, puis 75.000/mm³.

Le thromboélastogramme montre un r à 5 mn, un K à 4 mn 15 s, un ma à 53 mn (au lieu de r : 3 mn 30 s à 5 mn, un K à 1 mn-2 mn, un ma de 60 à 70 mn pour le témoin).

Les facteurs plasmatiques et sériques de la génération de thromboplastine sont normaux.

L'insuffisance rénale aiguë se traduit par les chiffres suivants :

— Urée	3,80	g/l		2,85
— Na	123	meq/l	122	122
— K	6,6	meq/l	6	5,7

— Cl	89	meq/l	92	102,6
— CO ₃ H	13,5	meq/l	16,6	15,6
— pH			7,39	7,30
— Protides Tx ...	58	g/l	47	51,80
— Ca	98	mg/l		

Le nourrisson est traité par perfusion veineuse de 15 ml par kg de sérum glucosé hypertonique à 30 % à laquelle on ajoute 2 g de gluconate de calcium, 200.000 U. de pénicilline. L'anurie, les troubles de la conscience, l'anémie persistent ; la T.A. demeure normale, de discrets œdèmes des extrémités apparaissent et le syndrome hémorragique apparaît.

L'enfant meurt au troisième jour de l'hospitalisation dans un tableau de collapsus cardiaque.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Il existe de nombreuses zones de nécrose corticale, mais celles-ci ne sont pas limitées à la corticale ; certains tubes de la médullaire sont également touchés par la « nécrose de coagulation ». En dehors de ces zones de nécrose, on note la présence de lésions nécrotiques des artérioles afférentes et quelques thromboses fibrinoïdes à l'intérieur des capillaires glomérulaires. D'autre part les pyramides sont le siège d'une nécrose hémorragique massive.

Les autres organes ainsi que le cerveau sont normaux, en dehors d'une importante hémosidérose hépatosplénique.

EN RESUME

Chez un nourrisson de six mois jusqu'alors bien portant, des troubles digestifs d'apparence banale précèdent de quelques jours l'apparition de convulsions.

Au cours de l'hospitalisation, plusieurs signes apparaissent : une anurie, un syndrome hémorragique, une anémie due à une hémolyse.

Ces trois syndromes s'accroissent progressivement, aboutissant au décès de l'enfant au troisième jour de son hospitalisation.

L'examen anatomo-pathologique a permis de découvrir une nécrose corticale ; certains tubes de la médullaire étaient également touchés par cette « nécrose de coagulation ». On note d'autre part une nécrose hémorragique des pyramides.

RAPPEL DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU SYNDROME DE GASSER

GASSER, en 1955, rapporte 5 cas associant une anémie hémolytique aiguë acquise, une insuffisance rénale, un purpura thrombopénique ; il donne à cet ensemble le nom de Syndrome hémolytique urémigène.

Les sujets atteints étaient des enfants âgés respectivement de deux, sept, treize, quatorze mois et sept ans ; malgré des efforts thérapeutiques, l'évolution aboutit rapidement à la mort dans un délai de trois à vingt jours.

Nous allons reprendre, au point de vue clinique et anatomo-pathologique, les 5 observations rapportées par GASSER.

I. — LES OBSERVATIONS DE GASSER

OBSERVATION N° 1

C'est l'observation d'une fillette de sept ans, bien portante jusqu'alors, excepté de l'urticaire aux fraises, et qui présente rapidement en quelques heures, une anémie hémolytique avec forte hémoglobinurie, un ictère, une diarrhée hémorragique et des œdèmes discrets ; quatre jours plus tard, l'ictère disparaît, l'anémie progresse lentement et malgré une évolution en apparence favorable, l'enfant meurt trois jours plus tard d'une insuffisance rénale aiguë.

L'analyse de ce cas met en évidence :

Au début des lésions des érythrocytes avec une résistance osmotique abaissée ; on ne met pas en évidence d'autre anticorps et la régénération érythropoïétique ne se manifeste pas.

On constate des ecchymoses cutanées en rapport avec une thrombopénie moyenne et une antithrombine élevée.

— Nous trouvons au début également des symptômes en rapport avec une atteinte rénale : des discrets œdèmes palpébraux sont notés, la T.A. est élevée, on constate une oligurie avec albuminurie, hématurie, cylindrurie, un poids spécifique élevé ; ces symptômes rénaux sont plutôt ceux d'une glomérulo-néphrite aiguë plutôt que ceux d'un crush syndrome.

L'élévation de l'urée sanguine et de la kaliémie sont partiellement la conséquence de la forte hémolyse.

— Après traitement par A.C.T.H. l'hémolyse cesse et on note une forte réaction érythro-poïétique.

Cependant la destruction des globules se poursuit et des transfusions d'érythrocytes lavés ne parviennent pas à augmenter le taux de l'hémoglobine.

— La deuxième phase de la maladie est dominée par la défaillance des reins : l'oligurie, l'urée sanguine s'accroissent, des vomissements abondants entraînent une hypochlorémie. La natrémie est normale.

— Au huitième jour, la kaliémie augmente et parallèlement on voit apparaître cliniquement une défaillance cardiaque. L'E.C.G. confirme l'hyperkaliémie. Une exsanguino-transfusion faite in extremis ne peut empêcher la mort au huitième jour.

A l'examen anatomo-pathologique :

On ne retrouve pas de crush syndrome par hémolyse, ni une glomérulo-néphrite, mais une glomérulo-nécrose avec des tubulonécroses éparses, comme manifestation de nécrose corticale rénale bilatérale.

Outre une hémoglobinurie modérée, on reconnaît comme signe d'une lésion par crush syndrome que des tubulonécroses caractéristiques mais isolées. On note de plus une hypertrophie biventriculaire, des saignements des muqueuses.

OBSERVATION N° 2

C'est l'observation d'un nourrisson de deux mois atteint d'une rhinite purulente traitée par sulfamides.

— Deux jours avant son hospitalisation, on remarque que les urines émises sont brunâtres ; parallèlement une diarrhée, une pâleur augmentant rapidement, des convulsions avec des troubles de la conscience sont constatés.

— A son entrée on constate une anémie importante avec forte hémoglobinurie (26 % H.G.), sans auto-anticorps, une érythro-poïèse accentuée dans la moelle osseuse.

Les thrombocytes sont diminués.

— Le troisième jour, l'anurie est complète avec apparition d'œdèmes ; l'azotémie est élevée : la déchéance est rapide, un essai d'exsanguino-transfusion ne donne pas de résultat et l'enfant meurt le quatrième jour.

Cette évolution va contre le diagnostic, d'abord envisagé, d'une anémie médicamenteuse par un toxique hémolysant.

A l'examen anatomo-pathologique :

On note, là encore, une nécrose corticale rénale bilatérale avec hématurie et hémoglobinurie ; comme symptôme d'une diathèse hémorragique, on note des hémorragies abondantes des muqueuses. Dans la rate, le foie, et la moelle on trouve de nombreux dépôts d'hémosidérine.

OBSERVATION N° 3

C'est l'observation d'une enfant de sept mois, déjà pâle antérieurement, qui débute en maladie par des vomissements abondants.

— A son entrée, trois jours plus tard, on note une coloration blanc-jaunâtre des téguments ; on note une anémie hémolytique aiguë acquise avec des anomalies morphologiques des érythrocytoses et une résistance osmotique amoindrie, une élévation de la bilirubine, et une augmentation du fer sérique, mais on ne trouve pas d'auto-anticorps. Malgré une thrombopénie, on ne constate pas de diathèse hémorragique.

L'examen bactériologique des selles est négatif :

— L'enfant est traitée par antibiotiques, A.C.T.H. et transfusions.

— Au bout de trois semaines d'évolution, c'est-à-dire une semaine avant l'exitus, les premiers symptômes d'une insuffisance rénale apparaissent :

oligurie, accroissement des œdèmes, élévation de l'urée sanguine, accentuation des vomissements avec hypochlorémie, mais la natrémie reste normale.

On note un accroissement de l'hypoprotéïnémie.

— Au début de la quatrième semaine, la diathèse hémorragique apparaît ainsi qu'une hémiparésie. Une exsanguino-transfusion n'améliore ni l'anémie hémolytique, qui s'accroît au contraire, ni l'insuffisance rénale.

Les symptômes neurologiques, les vomissements et la diathèse hémorragique s'accroissent et l'enfant meurt le trentième jour. Le déroulement de ce cas met en évidence un hiatus entre l'hémolyse aiguë et la défaillance rénale d'une part, la diathèse hémorragique et les symptômes neurologiques d'autre part.

A l'examen anatomo-pathologique :

On trouve comme maladie de base une microangiopathie thrombotique de Symmers avec atteinte des petites artères, des artérioles, et des capillaires dans le myocarde, les reins, le cerveau, les poumons, le gros intestin, la glande thyroïde et les glandes surrénales.

Dans le cerveau, à gauche, on trouve une bande sous-corticale de ramollissement, ce qui explique l'hémiparésie du côté droit.

On trouve en plus, dans les reins, des taches confluentes de nécrose corticale, une hémosidérose splénique et rénale, et une colite hémorragique et ulcéreuse.

OBSERVATION N° 4

C'est l'observation d'un enfant de treize mois, qui présente une otite et une pleuro-pneumonie fibrineuse.

A son entrée : la pyrexie est importante, mais il n'y a pas d'anémie prononcée.

Sous traitement par pénicilline apparaissent le deuxième jour de graves symptômes : une oligurie (25 cm³) avec hématurie et hémoglobinurie aboutissant à une anurie presque totale.

L'hémoglobine baisse, on ne constate pas d'auto-anticorps. Les plaquettes sont abaissées.

L'état pneumonique s'améliore mais les vomissements sont importants et conduisent à une réhydratation à l'excès et il résulte l'apparition d'œdèmes importants et une rapide augmentation de poids.

L'azotémie, la kaliémie s'accroissent ; on note par contre une hypochlorémie et une hyponatrémie. Une exsanguino-transfusion est décidée ; à sa suite, la chute de l'hémoglobine s'arrête, la kaliémie revient à la normale. Mais les œdèmes augmentent.

Des vomissements importants apparaissent, des hémorragies et des convulsions précèdent de peu la mort le douzième jour.

A l'examen anatomo-pathologique :

On trouve une nécrose corticale bilatérale des reins. Le tissu rénal est totalement nécrosé sauf une étroite partie sous-corticale et quelques parties de la médullaire.

Dans la partie supérieure et médiane des lobes pulmonaires se trouve une broncho-pneumonie qu'accompagne une pleurésie séro-fibrineuse.

Dans la région pneumonique se sont formés des infarctus étendus secondaires qui ne sont pas dus ni à une thrombose ni à une embolie et qui, d'après le rapport histologique, ont le même âge que la nécrose corticale.

On note de plus une gastroentérite, une hyperplasie des parathyroïdes et des surrénales, une hypertrophie cardiaque avec dégénérescence graisseuse.

OBSERVATION N° 5

C'est l'observation d'un nourrisson de quatorze mois qui, à la suite d'une pleuro-pneumonie purulente, présente une pâleur importante qui s'accroît progressivement.

— A son entrée l'anurie est presque complète et on note des crises convulsives avec perte de connaissance.

Les examens complémentaires mettent en évidence une anémie avec 16 % d'hémoglobine, une érythroblastopénie dans la moelle à 10 %.

On trouve des auto-anticorps avec test de Coombs direct positif, une thrombopénie moyenne.

— Malgré une exsanguino-transfusion, des antibiotiques, de l'A.C.T.H. et plusieurs transfusions, la mort se produit le quatrième jour.

A l'examen anatomo-pathologique :

On trouve une nécrose corticale rénale bilatérale. Ici aussi on trouve une bronchopneumonie pseudolobaire abcédée et hémorragie dans le lobe supérieur droit.

On note également une diathèse hémorragique, un œdème cérébral et une hypertrophie cardiaque.

II. — COMMENTAIRES

1) CLINIQUE

a) L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

L'anémie a tous les caractères d'une anémie hémolytique, avec des altérations morphologiques des hématies et une baisse de la résistance osmotique.

Les tests décelant l'existence d'une auto-immunisation érythrocytaire avec le phénomène de la polyagglutinabilité ne purent être prouvés que dans l'observation n° 5.

La courte survie des hématies transfusées parle en faveur d'un mécanisme extra-globulaire de l'hémolyse.

Quant à l'érythroblastose médullaire, au début elle est peu marquée ; il existe même, dans le cas n° 5, une érythroblastopénie (10 %).

Le facteur déclenchant de l'anémie hémolytique se posa dans 4 cas : rhinite, pneumonie, pleurésie, entérocolite bactériologiquement non élucidée ; dans le cas n° 1, on ne relève aucune affection préalable.

Dans aucun cas on a pu mettre en évidence l'existence de toxique hémolysant.

b) L'ATTEINTE RÉNALE

Le deuxième symptôme déterminant est l'insuffisance rénale se manifestant de la façon suivante : oligurie jusqu'à l'anurie totale avec de l'albuminurie constante pendant toute la durée de la maladie, et non pas seulement dans la phase initiale de l'hémoglobininurie. Le poids spécifique du cas n° 1 oscille entre 1020 et 1014 (non corrigé par rapport à l'albuminurie).

Les œdèmes sont, dans le cas n° 1, péri-orbitaires et existent dès le début. Lorsque l'anurie est installée, ils augmentent et sont très prononcés dans plusieurs cas (cas n°s 4 et 5), mais toutefois avec une réserve du fait d'une hydratation excessive.

La T.A. est élevée dès le début dans le cas n° 1 ; dans les autres observations, elle ne fut pas déterminée.

Les perturbations électrolytiques sont identiques à celles retrouvées au cours de toute insuffisance rénale.

La symptomatologie des troubles rénaux dans les observations présentées doit être éloignée de celle d'un « crush syndrome » par hémolyse :

- l'oligurie va en augmentant et n'a pas son maximum dans la phase initiale ;
- le poids spécifique dépasse 1010 et n'appartient pas au tableau du crush syndrome ;
- les œdèmes remarquables déjà au début de la maladie s'accordent mieux avec le tableau clinique de la glomérulo-néphrite aiguë ;
- au point de vue chimisme sanguin, on ne peut noter de différence, car dans les cas de GASSER comme dans la phase oligurique du crush syndrome par hémolyse, les reins sont pratiquement fonctionnellement exclus ; il y a rétention accrue de déchets et acidose métabolique ;
- les troubles de la kaliémie ne dépendent pas seulement de l'élimination insuffisante des reins, mais aussi de l'intensité du catabolisme des tissus.

c) LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE

Le troisième symptôme est la diathèse hémorragique avec purpura thrombopénique. Il est intéressant de noter que dans le cas n° 3, malgré une thrombopénie, il n'y a pas de diathèse hémorragique.

Dans le cas n° 1, GASSER a constaté une augmentation de l'antithrombine sérique.

d) LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

Le quatrième symptôme concerne les manifestations neurologiques. Dans le cas n° 1, on note seulement un certain degré d'euphorie. Dans les cas n°s 2, 4, 5, des convulsions sont notées. Enfin, dans le cas n° 3, c'est à une hémiparésie que se résument les troubles neurologiques.

GASSER insiste sur le fait que :

- 1° Il ne s'agit pas d'un crush syndrome par hémolyse.
- 2° Il ne s'agit pas non plus d'une anémie secondaire à l'insuffisance rénale.
- 3° Le traitement est inefficace ; les antibiotiques, les exsanguino-transfusions, l'A.C.T.H. et la cortisone, la correction électrolytique ont échoué dans les 5 cas rapportés.

2) ANATOMO-PATHOLOGIE

Il résulte de l'examen anatomo-pathologique des 5 observations rapportées par GASSER, que la cause de l'insuffisance rénale est une nécrose bilatérale du cortex rénal ; son importance allant de la glomérulo-nécrose à une nécrose plus étendue jusqu'à la nécrose totale.

Le cas n° 3 est un peu différent :

- d'une part, par sa longue évolution biphasique ;
- d'autre part, la maladie de base est ici une micro-angiopathie thrombotique telle que l'a décrite SYMMERS, et qui est associée à une nécrose corticale bilatérale.

Habituellement, ces maladies des vaisseaux ne mènent pas à de pareils grands infarctus ischémiques, ni à de grands endommagements des reins. HUNT a toutefois décrit, en 1939, le cas d'une nécrose corticale du rein au cours d'un purpura thrombopénique, cas correspondant tout à fait à celui de GASSER. On trouve également mention d'une nécrose corticale chez une fillette atteinte d'une anémie hémolytique (SHEEHAN et MOORE, cas n° 69).

III. — RÉSUMÉ

En 1955, GASSER rapporte 5 observations chez des enfants qui associent cliniquement :

- une anémie hémolytique ;
- un purpura thrombopénique ;
- une insuffisance rénale aiguë anurique ;

sur le plan anatomique :

- une nécrose corticale rénale bilatérale et, pour le cas n° 3, des lésions de micro-angiopathie thrombotique.

Notre observation décrite au Chapitre I entre exactement dans ce cadre.

L'auteur insiste sur les faits suivants :

- 1° Il ne s'agit pas d'un crush syndrome par hémolyse.
- 2° Il ne s'agit pas d'une anémie secondaire à l'insuffisance rénale.
- 3° « L'extraordinaire est que la lésion rénale soit apparue en même temps ou à la suite d'une hémolyse aiguë intra-vasculaire. »

GASSER avance l'hypothèse pathogénique suivante :

« Il nous apparaît probable que chez les enfants, à la suite de bénignes ou graves infections, comme cela est prouvé dans la plupart des cas, il s'ensuive de fortes réactions antigène-anticorps. Celles-ci conduiraient :

- d'une part, à une forte hémolyse ;
 - d'autre part, peut-être, par des spasmes réflexes des vaisseaux rénaux, à une nécrose du cortex rénal. »
-

CHAPITRE III

LE DIAGNOSTIC NOSOLOGIQUE

Nous venons de voir les éléments du Syndrome hémolytique urémigène décrit par GASSER.

Or cette association clinique est celle de la Maladie de Moschowitz ou purpura thrombotique thrombocytopénique : elle est celle, également, du tableau individualisé par P. ROYER, R. HABIB et H. MATHIEU sous le vocable de Micro-angiopathie thrombotique du rein chez l'enfant.

Si ces faits sont cliniquement très semblables, ils paraissent différer sur le plan anatomique.

Dans le Syndrome de Gasser, la lésion majeure est une nécrose bilatérale symétrique du cortex rénal.

Dans la Maladie de Moschowitz, le substratum anatomique est représenté par des lésions de micro-angiopathie thrombotique nombreuses et disséminées dans tous les organes.

Dans le tableau individualisé par P. ROYER, les lésions de micro-angiopathie thrombotique sont exclusivement localisées au rein.

Voyons ces tableaux ainsi décrits.

I. — LA MALADIE DE MOSCHOWITZ

SYMPTOMATOLOGIE

On connaît actuellement 120 cas de maladie de Moschowitz dont une quinzaine de cas chez l'enfant et 5 cas chez le nourrisson de moins de un an.

Dans sa forme habituelle, elle se définit par l'association de fièvre, de signes neurologiques, d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique et, sur le plan anatomique, par une micro-angiopathie thrombotique multi-viscérale.

- a) LA FIÈVRE : elle est quasi constante lorsque la maladie progresse, prenant le type d'une pyrexie modérée.
- b) LES DÉSORDRES HÉMATOLOGIQUES : ils comportent l'anémie et le syndrome hémorragique.

α) *L'anémie est constante* : elle survient brutalement et marque le début de la maladie. En quelques heures, un ou deux jours au plus, la pâleur est impressionnante, elle évolue par poussées, souvent accompagnée de douleurs abdominales, de petits frissons, un sub-ictère ou un ictère franc peut l'accompagner. La bilirubinémie indirecte est augmentée ou normale. Les selles sont normalement ou exagérément colorées.

L'hémolyse est certaine : l'anémie est normochrome avec un chiffre d'érythrocytes aux environs de 1 ou 2 millions par mm³. La réticulocytose sanguine est élevée. La sphérocytose est fréquente. L'érythroblastose médullaire augmentée ou normale.

A l'examen anatomique, on trouve une hémosidérose hépato-splénique.

Le mécanisme de l'hémolyse est incertain : les recherches d'anticorps anti-érythrocytaires et d'une hémoglobine anormale ont donné lieu à des résultats normaux.

Deux faits doivent être soulignés :

- la courte survie des hématies transfusées qui ne réparent pas l'anémie ;
- l'aspect des hématies sur les lames de sang.

De nombreux érythrocytes sont distordus, rétractés, crénelés, triangulaires, en forme de casque ou en fer de lances avec des arêtes vives. Cet aspect disparaissant après exsanguino-transfusion pour réapparaître ensuite irrégulièrement.

Enfin, une hyperleucocytose avec véritable réaction lymphoïde ou myéloïde est très fréquente.

β) *Le purpura thrombopénique* : il est représenté par un purpura de la peau et des muqueuses le plus souvent.

Il s'accompagne parfois d'hémorragies viscérales digestives (MOSCHOWITZ, EHRICH), urinaires (TROBAUGH), génitales (SYMMERS), céré-

bro-méningées (SYMMERS). La thrombopénie est variable et il n'y a pas de parallélisme entre le taux des plaquettes et les manifestations purpuriques ; les plaquettes sont rares, isolées sur les lames, souvent grandes et peu granuleuses. Il n'y a pas d'anticorps anti-thrombocytaires et les mégacaryocytes de la moelle ont paru normaux en nombre et en taille.

Le temps de coagulation est normal, le temps de saignement allongé, la rétraction du caillot est nulle ou faible.

c) LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES sont assez fréquentes : céphalées, vertiges, diplopie, paresthésies et paralysies, troubles psychiques allant du simple manque de concentration au coma profond.

On a pu voir des crises de manie, d'hystérie, de délire, des syndromes dépressifs, des crises convulsives, aphasie et hémiplegie fréquentes, mais surtout labilité et variabilité d'un jour à l'autre.

d) L'ATTEINTE RÉNALE

1) L'atteinte rénale ne fait pas partie des signes cardinaux de la maladie et longtemps elle fut considérée comme exceptionnelle ou discrète.

2) De nombreuses observations récentes de maladie de Moschowitz avec atteinte rénale ont été signalées chez l'enfant.

Elles sont caractérisées par la juxtaposition de lésions rénales et extra-rénales de microangiopathie thrombotique qui prédominent au rein ou hors du rein.

Ainsi une observation récente de P. ROYER, R. HABIB et H. MATHIEU, au sujet d'un enfant de sept ans hospitalisé pour anémie hémolytique, syndrome hémorragique et une atteinte rénale sévère : l'urée était à 1,55 g/litre, les urines franchement rouges contenant d'innombrables hématies et une forte quantité d'albumine (7 g/24 h). T.A. à 10-5. Diurèse satisfaisante (600 à 700 cm³ par vingt-quatre heures).

Deux faits nouveaux apparurent au cours de l'évolution : gangrène sèche vasculaire des deux premiers orteils de chaque pied et un état de mal convulsif.

A l'examen anatomique, les lésions de microangiopathie étaient retrouvées au niveau du rein, du cerveau et des surrénales. En un point de la préparation rénale, il existait un petit îlot infarci où les tubes étaient nécrosés. Il s'agit donc indiscutablement d'une microangiopathie généralisée avec manifestation rénale.

3) Trois observations sont très particulières.

— Le cas n° 3 de GASSER : nous l'avons vu en détail au Chapitre II. Rappelons les résultats de l'examen anatomique de cette enfant de sept mois atteinte d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique et d'une oligo-anurie : une microangiopathie généralisée avec des taches confluentes de nécrose corticale.

— De même l'observation de HUNT : il s'agit d'un malade de trente-cinq ans atteint d'un purpura thrombocytopénique pendant des mois et qui mourut en huit jours dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë.

— De même l'observation de LAMY, AUSSANAIRE et NEZELOF à propos d'un enfant atteint d'un syndrome anémique avec fièvre élevée et qui, quatre jours plus tard, présenta des hémorragies importantes, un purpura thrombopénique, une oligo-anurie avec albuminurie, hématurie et azotémie terminale à 6 g/litre.

e) EVOLUTION : elle aboutit à la mort dans un délai variable de quelques jours à quelques semaines.

La thérapeutique est inopérante, tant les antibiotiques, les hormones surrénaliennes (A.C.T.H. et cortisone) que les transfusions et les exsanguino-transfusions.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Elle occupe une place de choix dans l'identification de la maladie. L'atteinte est multi-viscérale.

Les lésions atteignent les vaisseaux de très petit calibre : artérioles pré-capillaires et capillaires proprement dits. Les altérations vasculaires comportent un certain nombre de lésions élémentaires.

a) OBSTRUCTION DU VAISSEAU par une masse appelée « thrombus », finement granulaire lorsqu'il est jeune et devenant plus compact et homogène lorsqu'il vieillit ; il adhère à la paroi et peut provoquer une oblitération plus ou moins complète de la lumière du vaisseau, mais peut être aussi le siège d'une tunnellisation secondaire.

b) MODIFICATIONS DE L'ENDOTHÉLIUM : gonflement et aspect vacuolaire de certaines cellules et hyperplasie endothéliale.

c) Sous l'endothélium, existent parfois des AMAS DE SUBSTANCE HYALINE OU FIBRINEUSE, faisant saillie dans la lumière et paraissant refouler la couche endothéliale.

d) Fréquemment, sur les artérioles en regard de l'oblitération, on observe un AMINCISSEMENT CONSIDÉRABLE DE LA PAROI AVEC DISTENSION DES VAISSEAUX réalisant une véritable ectasie fusiforme.

II. — LA MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE A LOCALISATION RÉNALE EXCLUSIVE

Il s'agit d'un tableau sur lequel P. ROYER, R. HABIB et H. MATHIEU ont récemment insisté ; les lésions de microangiopathie thrombotique sont exclusivement localisées au rein.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début est en règle brutal. Il est marqué par des vomissements, des douleurs abdominales, une fièvre inconstante modérée et une pâleur extrême. La diarrhée est plus rare. Rapidement les symptômes essentiels de la maladie : troubles rénaux, désordres hématologiques, signes associés, se trouvent réunis.

a) LES TROUBLES RÉNAUX : l'atteinte rénale a une traduction clinique variée :

1) *Néphropathie hématurique et albuminurique* : l'hématurie macroscopique ou microscopique est constante, avec forte albuminurie. Elle peut s'atténuer progressivement ou rester inchangée jusqu'à la mort.

Sur le plan clinique, trois faits sont à noter :

- la diurèse est normale ou diminuée ;
- les œdèmes peuvent apparaître à la période terminale ;
- la T.A. est normale, mais peut s'élever en cours d'évolution.

Sur le plan biologique, il faut noter plusieurs points :

- la protéinurie est abondante (de 1 à 10 g/litre) avec parfois une certaine hypoprotéïnémie ;
- l'azotémie est d'emblée très élevée (2 g/litre dès les premiers jours). La clearance de l'urée est fortement abaissée malgré une diurèse parfois normale et une concentration urinaire de l'urée atteignant 10 à 15 g/litre ;
- les troubles électrolytiques les plus fréquents sont l'hyponatrémie et l'hypokaliémie.

Au total, cette néphropathie s'accompagne d'une diurèse normale ou abaissée, d'une forte protéinurie, d'une rétention uréique très marquée et assez souvent d'une hyponatrémie avec hypokaliémie.

2) *Syndrome néphrotique* : une des observations citées s'est présentée comme un syndrome néphrotique avec des œdèmes, une protéinurie à 15 g/litre, des protides totaux plasmatiques à 59 g/litre avec 28 g d'albumine et 31 g de globulines, une cholestérolémie à 5 g/litre et des lipides totaux à 20 g/litre. La T.A. s'est élevée à la période terminale de la maladie.

3) *Insuffisance rénale aiguë anurique* : un cas s'est présenté comme une anurie complète apparue brutalement et mortelle en cinq jours.

b) **LES DÉSORDRES HÉMATOLOGIQUES** : ils sont identiques à ceux décrits dans la maladie de Moschowitz. Nous n'y reviendrons pas.

Rappelons les caractères essentiels : une anémie inaugurale de type hémolytique avec distorsion et rétraction érythrocytaires, un purpura thrombopénique, mais sans qu'il y ait de parallélisme entre le taux des plaquettes et les manifestations purpuriques.

c) **LES SIGNES ASSOCIÉS** :

- la température est discrètement élevée en règle avec de brèves poussées à 39°-40° ;
- les vomissements sont constants ;
- le melœna peut être retrouvé ;
- des signes neurologiques sont assez fréquents ;
- l'évolution est mortelle dans un délai variable, et les traitements ont échoué complètement.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

— Les lésions vasculaires intéressent la presque totalité des artérioles afférentes et quelquefois certaines artères efférentes. Les modifications sont complexes et tous les stades évolutifs sont représentés sur la même préparation : gonflement de l'endothélium, dépôt de substance fibrinoïde dans la zone sous-endothéliale, obstruction de la lumière artériolaire par un « thrombus » fibrinoïde.

— Les lésions glomérulaires sont variables d'un glomérule à l'autre, mais le nombre de glomérules intacts est peu élevé. Elles intéressent les capillaires glomérulaires et sont identiques à celles précédemment citées.

— Les tubes sont le siège de lésions variables peu spécifiques et de nature et d'intensité variables.

— Dans les autres organes examinés en dehors du rein, il n'a été vu aucune lésion vasculaire.

III. — COMMENTAIRES

1) RAPPROCHEMENT CLINIQUE

Le syndrome de Gasser, la maladie de Moschowitz, la microangiopathie thrombotique du rein individualisée par P. ROYER associent donc cliniquement tous les trois une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique, une néphropathie aiguë.

L'anémie a, dans tous les cas et dans les limites de nos connaissances actuelles, les mêmes caractères hématologiques : c'est une anémie hémolytique dans laquelle les tests décelant l'existence d'une auto-immunisation érythrocytaire sont négatifs. Les anomalies morphologiques des hématies avec poikilocytose, distorsion et rétraction érythrocytaires ont été signalées, nous l'avons vu, dans toutes les formes.

La néphropathie peut, elle aussi, revêtir les mêmes caractères dans tous les groupes de malades : les observations de maladie de Moschowitz avec atteinte rénale sont de plus en plus nombreuses.

Le purpura, lorsqu'il est constaté, est toujours thrombopénique, plus fréquent dans la microangiopathie thrombotique généralisée et le syndrome de Gasser que dans les autres formes où il est cependant parfois très net.

Aucun de ces symptômes cliniques, si particuliers soient-ils, ne peut, nous l'avons dit, apparaître comme spécifique, cependant, leur conjonction est pour le moins hautement évocatrice.

Aussi, pour admettre ce rapprochement clinique, la comparaison des faits anatomiques devient dès lors essentielle.

2) RAPPROCHEMENT ANATOMIQUE

L'étude de la maladie de Moschowitz nous a apporté la preuve qu'il peut y avoir une nécrose corticale.

L'étude faite par P. ROYER nous prouve que la microangiopathie peut avoir une localisation rénale exclusive, et il existe tous les intermédiaires entre cette dernière forme et la maladie de Moschowitz la plus complète.

Dès lors, nous pouvons former l'hypothèse que le syndrome de Gasser est peut-être une microangiopathie purement rénale ayant abouti à une nécrose corticale.

Les arguments qui le prouvent sont les constatations de notre observation et les constatations expérimentales.

a) CONSTATATIONS DE NOTRE OBSERVATION

Rappelons d'abord les résultats de l'examen anatomo-pathologique du cas n° 3 de GASSER :

— On trouve des taches confluentes de nécrose corticale, une hémosidérose splénique et une cõlite hémorragique et ulcéreuse.

— On trouve comme maladie de base une microangiopathie de Symmers avec atteinte des artérioles et des capillaires dans le myocarde, le cerveau, les poumons et les reins.

Rappelons maintenant les résultats de l'examen anatomo-pathologique de notre observation : il existe de nombreuses zones de nécrose corticale ; certains tubes de la médullaire sont également touchés par la « nécrose de coagulation ». En dehors de ces zones de nécrose, on note la présence de lésions nécrotiques des artérioles afférentes et quelques thromboses fibrinoïdes à l'intérieur des capillaires glomérulaires. D'autre part, les pyramides sont le siège d'une nécrose hémorragique massive.

Dans les deux cas, les lésions artériolaires de microangiopathie thrombotique sont nettement reconnaissables à la périphérie des zones de nécrose.

b) CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES : LA RÉACTION DE SCHWARTZMAN GÉNÉRALISÉE

Chez le lapin et le rat en particulier, l'injection intraveineuse de deux doses successives d'une toxine bactérienne (méningococcique ou staphylococcique par exemple), séparées environ de vingt-quatre heures, provoquent une image typique de nécrose du cortex rénal.

L. THOMAS et R. GOOD (1952) ont montré que la nécrose corticale est secondaire à la thrombose de capillaires glomérulaires par des masses homogènes d'une substance éosinophile ayant les propriétés tinctoriales de la fibrinoïde et qui apparaissent dans la lumière de ces vaisseaux peu d'heures après la seconde injection d'endotoxine.

Cette thrombose vasculaire apparue en premier est noyée par la suite au milieu de la nécrose corticale. Tout dépend des doses employées :

- à faibles doses, on constate de nombreuses et petites taches blanchâtres et des hémorragies ponctuées à la surface des reins ;
- à fortes doses : plages de nécrose confluentes, zones d'hémorragies atteignant tout le cortex ;

- à un stade de plus, on note une atteinte de la médullaire et parfois de toute la substance rénale ;
- plus la lésion rénale est importante, plus fréquentes et plus étendues sont les lésions des autres organes.

Un certain nombre de points demeurent peu clairs cependant : nature des thromboses, absence d'anémie hémolytique, peu d'atteinte de la paroi vasculaire.

Nous y reviendrons en détail à propos de la pathogénie. Ces faits expérimentaux apportent toutefois une preuve supplémentaire qu'une occlusion des artérioles glomérulaires, quelle que soit sa nature ou son origine, peut entraîner une nécrose corticale rénale et des lésions de nécrose et d'hémorragie dans la médullaire.

Notre observation personnelle ne vient-elle pas corroborer ces faits de façon précise.

Cet ensemble de constatations nous conduit à considérer avec P. ROYER, R. HABIB et H. MATHIEU, qu'il est raisonnable de penser qu'une des causes possibles de nécrose du cortex rénal avec ou sans hémorragies de la médullaire peut être chez l'enfant une microangiopathie thrombotique du rein.

On peut dire avec AUSSANAIRE et NEZELOF, que ces lésions de microangiopathie thrombotique compromettent l'irrigation et déterminent des lésions ischémiques allant jusqu'à la nécrose.

Cette nécrose corticale rénale est retrouvée dans trop d'observations (HUNT, WAGNER, SHEEHAN, GASSER et notre cas particulier traité au Chapitre I) pour n'être qu'une simple coïncidence.

Dans le but d'un regroupement nosologique, on doit donc se rallier à la classification de P. ROYER, R. HABIB et H. MATHIEU :

- la Microangiopathie thrombotique généralisée avec une forme de nécrose corticale ;
- la Microangiopathie thrombotique à localisation rénale exclusive mais avec aussi une forme de nécrose corticale.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Nous avons vu au Chapitre II, au sujet du syndrome de Gasser, que l'atteinte rénale devait être éloignée de celle d'un crush syndrome par hémolyse.

D'autres diagnostics différentiels peuvent se poser car ils s'accompagnent d'anémie :

- ce ne sont pas des anémies par saignements ;
- ce n'est pas une pure érythroblastopénie aiguë de l'anurie, puisque celle-ci progresse sans hémolyse ;
- plus difficiles sont les cas d'anémie hémolytique acquise aiguë au cours d'une glomérulo-néphrite. Dans ces cas, l'anémie hémolytique apparaît secondairement et en tout cas elle ne précède pas et n'est pas parallèle aux modifications rénales ;
- les syndromes hépato-rénaux (leptospiroses) sont exclus par le bon fonctionnement du foie.

Nous voudrions insister plus particulièrement dans ce chapitre sur le problème de la nécrose corticale symétrique chez le nourrisson et l'enfant.

Elle fut décrite pour la première fois par E. JUHEL-RENOY, en 1886, chez une jeune fille de seize ans.

Il en a été publié environ un peu plus de 200 cas dont les deux tiers au moins représentent une complication de la grossesse ou du *post-partum*.

La nécrose corticale a été plus particulièrement étudiée par DUFF et MURRAY, DUNN et MONTGOMERY, SHEEHAN et MOORE, et LELONG et ses collaborateurs.

AU POINT DE VUE CLINIQUE

L'anurie est le signe essentiel.

- Son début est le plus souvent brusque ; dans quelques cas seulement, elle succède à une phase oligurique de quelques jours, elle est le plus souvent complète : il en est ainsi dans les trois quarts des cas rapportés.
- L'anurie est définitive.
- L'anurie peut être totale jusqu'à la fin.

Signes cliniques associés :

- Les œdèmes font le plus souvent défaut, d'autant plus que la nécrose corticale des reins se constitue habituellement chez des enfants déshydratés.
- Les troubles digestifs sont fréquents :
 - vomissements : 15 cas sur 33 ;
 - diarrhée : 18 cas sur 33 ;
 - melœna : 3 cas sur 33 ;dans la plupart des cas, ils n'existent qu'à la période tout initiale de la maladie et cessent alors même que l'anurie se constitue.
- Les manifestations neurologiques, quand elles surviennent, sont variées et peu suggestives.
- La T.A. est normale ou peu augmentée.
- L'examen clinique n'apporte aucun autre élément tout au long de l'évolution de la maladie, et l'absence complète de modifications des fosses lombaires au palper est l'un des éléments importants du diagnostic de nécrose corticale symétrique des reins.

AU POINT DE VUE DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES

Le syndrome humoral est celui de toutes les anuries.

- L'urée sanguine s'élève progressivement et des doses élevées de glucose et les exsanguino-transfusions peuvent ralentir son élévation.

- Les dosages du chlore et du sodium plasmatiques sont parallèles à celles du delta-cryoscopique et des bases totales et n'offrent pas de particularités notables.
- La kaliémie subit des variations assez considérables sous l'influence des exsanguino-transfusions, mais aussi des variations de l'osmolarité plasmatique et de la réserve alcaline.
- Les hémogrammes montrent les modifications habituelles de l'anurie : anémie légère et hyperleucocytose franche vite corrigées par les exsanguino-transfusions.

AU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE

La substance corticale est nécrosée presque en totalité, la substance médullaire est intacte. Une faible partie du cortex rénal est habituellement épargnée par la nécrose : c'est d'une part une mince bande de cortex située immédiatement sous la capsule, d'autre part la zone profonde, juxta-médullaire du cortex.

Il faut signaler dans les foyers de nécrose anciens, que les petits vaisseaux se thrombosent et la tunique musculaire des artérioles subit parfois une nécrose hyaline.

Cette glomérulonécrose, que DUNN et MONTGOMERY considèrent comme la lésion à minima de la nécrose corticale, réalise une lésion comme nous venons de le voir, qui s'accompagne souvent de thrombose de l'artériole afférente comme la microangiopathie rénale, mais s'en distingue par le fait que la lésion glomérulaire survient toujours après la nécrose de « coagulation » des tubes contournés proximaux, celle-ci était, d'après SHEEHAN, le phénomène le plus précoce au cours de la nécrose corticale.

Quant aux lésions des autres organes, hormis celles de la maladie que la nécrose vient compliquer, elles manquent et plus souvent.

On note donc ici l'absence d'un symptôme qui est capital dans le syndrome de Gasser : *l'anémie hémolytique inaugurale*, sans anticorps anti-érythrocytaires, et avec des images de distorsion et de fragmentation érythrocytaire très particulières.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE

Trois faits doivent être expliqués : l'anémie hémolytique, le purpura thrombopénique, l'atteinte vasculaire.

I) PLUSIEURS SÉRIES D'EXPLICATIONS QUI ESSAIENT DE SUBORDONNER UN SYMPTÔME A L'AUTRE ONT ÉTÉ TENTÉES

a) MOSCHOWITZ, qui avait considéré ces thrombi comme « hyalins », pensait qu'ils étaient constitués par des érythrocytes.

b) BAEHR et ses collaborateurs (1936), après avoir éliminé par des colorations spéciales, la présence possible d'érythrocytes, de leucocytes, de fibrine, de collagène, d'hemosidérine ou d'hémoglobine, avaient conclu à des amas de plaquettes agglutinées. Signalons qu'ils avaient bien noté, en plus de la présence du thrombus, des proliférations de l'endothélium vasculaire, mais ils les avaient considérées comme secondaires à l'existence de la masse thrombosante. Ils n'avaient d'autant plus la participation pariétale qu'ils avaient souvent observé des thrombi intravasculaires sans aucune réaction endothéliale.

c) Les amas de plaquettes agglutinées, selon l'interprétation de BAEHR, entraîneraient donc une chute du taux des plaquettes. Cette lyse plaquettaire libérerait la sérotonine et donnerait donc les thromboses.

Nous voudrions faire quelques remarques sur le rôle éventuel joué par les plaquettes dans la pathogénie. Rappelons à ce sujet que PAGE et GLENDENING (1955) ont provoqué la nécrose corticale des reins chez les rats par injection de sérotonine.

α) Bref rappel sur la sérotonine :

C'est en 1948 que RAPPORT isola ce principe vaso-constricteur apparaissant au cours de la coagulation sanguine et montra que ce principe correspondait au point de vue chimique à la 5-hydroxy-tryptamine. Elle est rapidement détruite dans l'organisme par la monoamine oxydase et s'élimine alors sous forme d'acide 5-hydroxy-indole-acétique que l'on peut actuellement doser, l'excrétion chez le sujet normal étant de 4 à 13 mg/24 heures.

Les trois sources principales sont le tractus gastro-intestinal, le cerveau et les plaquettes : le dosage de la sérotonine dans le sang et les tissus conserve cependant un grand intérêt sur le plan physiopathologique.

La sérotonine circulante paraît être liée essentiellement aux plaquettes ; les essais de détermination de sérotonine « libre » dans le plasma ont fourni des résultats contradictoires et l'on peut se demander si la sérotonine mise en évidence par certains auteurs dans le plasma dépourvu de ses plaquettes ne relève pas dans une large mesure de la destruction de ces éléments figurés si fragiles, ou si inversement, une partie de la sérotonine initialement libre ne se fixe pas *in vitro* aux plaquettes.

Outre ses effets sur le muscle lisse (contracturante), sur l'appareil respiratoire, le cerveau, au niveau des reins, la sérotonine agirait en diminuant la diurèse et la discussion est ouverte quant à ce phénomène : pour PAGE, il ne serait que la résultante de l'hypotension secondaire que provoque son injection, mais ne saurait permettre de l'assimiler à une hormone anti-diurétique ; VAN ARMAN et JENKINS lui attribuent au contraire une action anti-diurétique certaine par action tubulaire directe.

β) A propos de la nécrose corticale :

PAGE et GLENDENING avancent une hypothèse intéressante concernant la pathogénie de la nécrose chez les patientes avec accouchement brutal.

Dans cette condition, des protéines thromboplastiques échappent à la circulation maternelle. Ces résultats sont obtenus à des degrés variables de défibrination.

La participation des plaquettes à ce processus de coagulation devrait faire disparaître d'assez grandes quantités de sérotonine, ce qui pourrait causer la nécrose du cortex rénal.

Naturellement, il reste à savoir si cette hypothèse peut être soutenue par les investigations cliniques.

Tous ces essais sont donc peu convaincants.

II) TROIS HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES ACTUELLES

1° *Le phénomène de Schwartzman*

Nous avons vu au Chapitre III, à propos du diagnostic nosologique, que chez le lapin et le rat en particulier, l'injection intraveineuse de deux doses successives à vingt-quatre heures d'intervalle d'une toxine bactérienne provoquait une image de nécrose du cortex rénal ; que THOMAS et GOOD ont montré que cette nécrose était secondaire à la thrombose des capillaires glomérulaires par des masses homogènes d'une substance éosinophile ayant les propriétés tinctoriales de la fibrinoïde.

Trois objections doivent cependant être avancées :

a) Dans la réaction de Schwartzman, l'atteinte de la paroi vasculaire paraît négligeable même si elle est parfois observée. Dans la microangiopathie thrombotique, au contraire, l'atteinte vasculaire est essentielle.

b) Les thromboses de Schwartzman sont détruites par le test de digestion trypsique alors que celle-ci est inactive sur les thromboses de la microangiopathie thrombotique. Mais en 1957, CRAIG et GILTIN, utilisant une technique d'anticorps anti-fibrine marqués à la fluorescéine, ont pu démontrer que la substance fibrinoïde des thrombi intraglomérulaires et des parois des vaisseaux thrombosés était essentiellement formée de fibrine. Pour ces auteurs, la lésion endothéliale est le premier terme de la séquence qui aboutit à la thrombose. Elle provoquerait celle-ci directement ou par l'intermédiaire des plaquettes libérant la thromboplastine qui transforme le fibrinogène en fibrine.

d) Il ne semble pas y avoir d'anémie hémolytique dans le phénomène de Schwartzman.

2° *Processus immunologique frappant à la fois les globules rouges, les plaquettes et la paroi vasculaire*

Quelques auteurs ont été tentés de rapporter la pathogénie à une auto-immunisation qui frapperait à la fois les érythrocytes, les plaquettes et les vaisseaux, de telle sorte que les trois grandes manifestations de la maladie seraient parallèles et concomitantes mais non consécutives (DAMESHEK).

Une telle explication serait satisfaisante, mais elle ne peut être tenue que pour problématique, tant que des anticorps n'auront pas été mis en évidence dans le sang des malades : or, on sait que toutes les tentatives sont demeurées jusqu'ici négatives, tant en ce qui concerne les anticorps anti-hématies que les anticorps anti-plaquettaires.

3° Collagénose

Pour MEECHAM et collaborateurs, les « thrombi » seraient essentiellement composés par « la substance provenant de la dégénérescence pariétale plutôt que par un coagulum formé dans la lumière vasculaire ».

L'existence de cette nécrose fibrinoïde des parois vasculaires a permis à certains de rapprocher cette affection des maladies dites du collagène, non pas tellement la périartérite noueuse, mais surtout le lupus érythémateux.

Pour SYMMERS, certains sujets décédés de microangiopathie thrombotique présentaient à l'autopsie des altérations cardiaques de type endocardite verruqueuse. Mais dans le lupus, les lésions artériolaires sont relativement moins nombreuses que les lésions glomérulaires. Ces dernières sont généralement assez caractéristiques pour ne pas être confondues avec les lésions de la microangiopathie.

— Dans celle-ci, l'épaississement de la membrane basale est souvent discret et prend un aspect finement lamellaire.

— Dans le lupus, la lésion la plus commune du glomérule est l'épaississement, la densification, l'homogénéisation de la membrane basale de certains capillaires glomérulaires en « wire loop ». Ces constatations sont intéressantes, mais elles n'ont pas permis d'aller plus en avant.

CHAPITRE VI

ÉTIOLOGIE

La cause directe de la maladie est encore inconnue.

- L'enquête familiale a toujours été négative.
- La recherche d'une hémopathie ou d'une néphropathie héréditaire a été vaine, celle d'un toxique hémolysant accidentel, médicamenteux ou alimentaire est resté sans succès.
- Les hémocultures ont été négatives : le taux des antistreptolysines a été trouvé normal lorsqu'il a été étudié.
- Les sérodiagnostics des spirochétoses ont été négatifs.

Ce caractère négatif des enquêtes étiologiques correspond aux observations de tous les auteurs.

- La fréquence de l'infection respiratoire, la survenue de petites épidémies possibles peuvent évoquer peut-être une étiologie virale, quoique les enquêtes virologiques soient restées jusqu'ici sans résultat.

Très récemment, les auteurs russes (SMORODINTSEV, CHURILOV et collaborateurs) ont décrit un syndrome caractérisé :

Sur le plan clinique, par :

- une diathèse hémorragique importante ;
- une oligo-anurie et souvent une anurie complète.

Sur le plan anatomo-pathologique, par :

- une nécrose du tissu cortical rénal avec hémorragies importantes des pyramides.

Il se rapproche du syndrome de Gasser :

- par les lésions anatomiques macroscopiques ;
- par les phénomènes hémorragiques et les troubles rénaux.

Il s'en sépare :

— par l'absence d'anémie hémolytique ;

— par les lésions anatomo-pathologiques élémentaires.

On ne peut donc pas superposer ces deux syndromes : syndrome de Gasser et Néphrose-Néphrite hémorragique ainsi dénommée par les auteurs russes. Cependant il existe des analogies assez troublantes pour que nous nous y arrêtions.

Parmi les maladies infectieuses, le groupe des fièvres hémorragiques à virus transmises à l'homme par des tiques suceuses de sang, occupe une place importante.

Dans ce groupe, il en est une qui va retenir notre attention : c'est la Néphrose-Néphrite hémorragique.

Cette affection touche l'adulte et l'enfant, par cas sporadiques, surtout d'avril à novembre. Elle fut reconnue comme entité distincte en 1939 par CHURILOV et collaborateurs.

— Pendant les deux premiers jours de la maladie, on note une pyrexie à 39°, céphalées, myalgies, arthralgies et troubles digestifs (vomissements); hyperhémie conjonctivale et épistaxis sont fréquemment rencontrés.

Au point de vue sanguin : leucopénie à 4.000/mm³ et cellules de Turk. Albuminurie inconstante.

— Du troisième au septième jour, c'est-à-dire jusqu'à l'apyrexie, le malade se plaint de douleurs lombaires et abdominales, et une note hémorragique importante se manifeste : pétéchies sur la face antérieure du thorax, hémorragies nasales, gastriques et intestinales.

C'est à cette période qu'apparaît une oligo-anurie, avec albuminurie (3 à 5 %) et hématies en abondance, cylindres hyalins dans le culot.

Hyperleucocytose nette de 15.000 à 50.000/mm³ avec 4 à 20 % de cellules de Turk.

— A partir du septième jour, l'atteinte rénale est prédominante. Le malade se plaint de douleurs lombaires de plus en plus violentes, de soif vive ; l'anurie persiste : la diathèse hémorragique est importante. La T.A. est normale. Les œdèmes absents.

— Vers le dixième jour, l'anurie fait place à une polyurie, les troubles digestifs régressent et le malade entre en convalescence qui sera longue (deux à trois semaines).

La mortalité atteint 5 à 10 %. Jusqu'en 1939, un nombre considérable de cas de cette maladie fut à tort diagnostiqué comme une grippe, une intoxication alimentaire, une leptospirose, une méningite, une méningo-encéphalite, un abdomen aigu, etc.

Les travaux de LEIHIN, KESTNER, THUDAKOV jettent une lumière sur quelques questions de pathogénie et d'anatomo-pathologie.

— Les facteurs essentiels dans la pathogénie de la néphrose-néphrite hémorragique sont les lésions du système vasculaire et nerveux, les petits vaisseaux et les capillaires étant touchés principalement. Les changements dans les vaisseaux sanguins sont accompagnés d'hémorragies et de fuite liquidienne riche en protéines dans les tissus. Ceux-ci sont plus prononcés dans le rein et sont rapportés à l'excrétion du virus par les reins.

— En coupe : sur un fond de tissu cortical jaune pâle, il y a des pyramides rouge sombre proéminentes saturées de sang.

SMORODINTSEV et collaborateurs s'attachèrent dès 1940 à ce problème. Leurs études montrèrent qu'on ne pouvait contaminer les animaux de laboratoire (cobayes, rats, lapins, souris) avec le sang ou l'urine des malades pendant la période fébrile de la maladie : c'est ce qui amène à douter du caractère infectieux de la maladie. Mais en 1944, les preuves convaincantes de la nature infectieuse de cette affection furent apportées.

Il fut établi que l'agent pathogène devait être trouvé dans le sang et l'urine des malades durant les six premiers jours de la maladie : après, il disparaissait.

Ceci était évidemment lié à l'accumulation dans le sang de substances neutralisant l'activité du facteur pathogène, puisque le sérum prélevé à des convalescents neutralisait les propriétés infectieuses du sang pris à des malades pendant la période aiguë de la maladie.

Puisque le facteur pathogène passait à travers les filtres des bactéries, il devait être rapproché du nouveau groupe des virus hémostatiques.

Le virus de la néphrose-néphrite hémorragique était pathogène pour quelques rongeurs (le campagnol en particulier) chez lequel la circulation du virus était maintenue par les ectoparasites qui aussi contaminaient l'homme.

En 1940, l'auteur japonais TITANO décrivit une maladie qu'il dénomma « épidémie de purpura hémorragique », qui dans ses traits cliniques et épidémiologiques est très superposable à la néphrose-néphrite hémorragique.

Les lésions spécifiques sont trouvées à la coupe des reins : le cortex est jaunâtre, la médullaire rouge sombre, franchement délimitée du cortex.

L'examen histologique révèle que la lumière des vaisseaux est remplie d'une substance semblable à la fibrine : il y a nécrose des cellules.

On ne peut donc superposer le syndrome hémolytique urémigène et la néphrose-néphrite hémorragique. Dans cette dernière, on note l'absence d'anémie hémolytique, l'anurie est réversible dans 85 % des cas ; les lésions anatomo-pathologiques élémentaires sont également différentes.

Mais ce syndrome est dû à un virus, et il existe cependant quelques analogies troublantes avec le syndrome de Gasser : diathèse hémorragique et lésions anatomo-pathologiques macroscopiques.

Peut-on dès lors concevoir une étiologie virale pour le syndrome de Gasser : la question est posée mais nous ne pouvons la résoudre.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC

Il est en règle fatal.

La majorité des observations rapportées ont une évolution mortelle. Les 5 cas rapportés par GASSER lui-même n'échappent pas à cette évolution.

Cependant GASSER, dans son rapport, envisageait ce problème car il citait un sixième cas qui était traité par A.C.T.H., cortisone et épuration rénale, et qui était en voie de guérison.

Cette hypothèse revient à envisager s'il peut exister des formes curables de nécrose corticale et des formes curables de microangiopathie thrombotique. Nous avons vu en effet, au Chapitre III, à propos du diagnostic nosologique, que nous pouvions ranger le syndrome de Gasser dans le cadre de la microangiopathie thrombotique et que nous nous étions ralliés à la classification de P. ROYER et H. MATHIEU : la microangiopathie thrombotique avec ou sans nécrose corticale.

I. — LES FORMES CURABLES DE NÉCROSE CORTICALE

Les auteurs danois (GORMSEN, IVERSEN, RAASCHOU) ont posé ce diagnostic chez une femme de vingt et un ans en anurie depuis cinq jours, au moyen de deux biopsies rénales (l'une pour le cortex, l'autre pour la médullaire). La malade survécut (une dialyse ayant été effectuée et le rein ayant repris progressivement ses fonctions) et le diagnostic fut confirmé par un examen radiologique deux mois après la fin de la maladie, lorsque la tomographie révéla des calcinoses diffuses de la zone périphérique du cortex des deux reins.

Des cas guérissables d'anurie chez les enfants ont été publiés sous d'autres diagnostics (I.J. CARRE, J.R. SQUIRE) ; d'après les descriptions fournies, on peut supposer que ces cas représentent une nécrose partielle corticale des deux reins.

Dans un des cas rapportés par W.W. ZUELZER, R. KURNETZ et S. CHARLES, les nécroses étaient de si petite étendue que les auteurs pensèrent que probablement une régénération aurait eu lieu si l'enfant n'avait pas succombé à une diarrhée persistante.

Il est impossible de se faire une image vraie du pronostic de ces formes aussi longtemps que la biopsie rénale n'est pas devenue une pratique courante.

II. — LES FORMES CURABLES DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

Plusieurs observations de cas cliniques semblables ayant une évolution favorable ont été rapportées. On retrouve l'association de l'anémie hémolytique, d'une néphropathie et d'un purpura.

— L'anémie a les mêmes caractères que ceux que nous avons décrits avec les mêmes anomalies de distorsion érythrocytaires. ALLISSON et MOZZICONACCI ont insisté sur ce fait qui leur paraît d'une grande importance.

— La néphropathie revêt également le même aspect.

— Le purpura thrombopénique est plus inconstant. Il existe cependant dans de nombreux cas (A.C. ALLISSON).

Dans l'ensemble, ces formes se distingueraient par une gravité initiale moindre, par une poussée évolutive unique, par la non survenue secondaire d'une hypertension et surtout par l'absence de signes nerveux.

Un recul parfois important, de quatre ans, laisse supposer que ces formes peuvent guérir sans laisser de séquelles. Dans une observation de SHUMWAY, la maladie associant une anémie hémolytique, une néphropathie, évolue depuis sept ans avec rechutes successives. Cette observation peut être rapprochée des formes prolongées, souvent oligo-symptomatiques au début, de la maladie de Moschowitz.

a) P. ROYER et H. MATHIEU ont observé un cas d'anurie avec anémie hémolytique qui a momentanément guéri, car la survenue

d'une poussée ultérieure rapproche cette observation de celle de SHUMWAY.

Il s'agit d'un enfant de un an qui, sans antécédent personnel à signaler, devient brusquement pâle et vomit. En trois jours, il est anurique.

Les examens complémentaires pratiqués révèlent : anémie à 2.400.000 G.R. avec anisocytose et poïkilocytose intense, leucocytose à 18.000 et plaquettes à 150.000/mm³, urée à 5,5 g/litre, kaliémie à 7,5 meq/l.

Au cours de son hospitalisation, l'évolution se fait en deux temps :

1) *Pendant trois jours :*

L'anémie hémolytique est évidente avec réticulocytose à 18 %, érythroblastose médullaire à 35 %.

Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires négatifs.

L'urée oscille entre 3 et 4 g/litre.

L'enfant est pâle, l'anurie est complète. Il n'y a pas d'œdèmes. La T.A. est normale.

L'enfant est traité par un régime glucido-lipidique hypercalorique et apport d'eau de 500 ml/m² de surface ; une exsanguino-transfusion est décidée, plus en raison des signes hématologiques que de l'insuffisance rénale.

2) *Pendant un mois :*

On assiste à quatre ordres de manifestations :

- l'état général s'améliore ; l'enfant donne l'impression d'être convalescent ;
- le lendemain de l'exsanguino-transfusion, deux crises convulsives et, pendant deux jours, discrète paralysie faciale avec hémiparésie droite ;
- le syndrome hématologique s'améliore. On note une rechute vers le quinzième jour avec 2.500.000 G.R. et érythroblastose à 33 %, une transfusion améliore ce taux qui va revenir à la normale ;
- la diurèse revient progressivement, elle aussi, à la normale et l'enfant sort en apparence guéri.

3) *Examen de contrôle huit mois après :*

Les fonctions rénales (hématies/mm, protéinurie, urée sanguine, clearance à la créatinine endogène) sont normales.

L'examen hématologique (hormis un taux de plaquettes à 90.000/mm³ et l'apparition de pétéchies lors de la mise du garrot) est normal.

L'enfant est actuellement en excellente santé apparente.

b) Dans le cadre des formes curables de microangiopathie thrombotique, nous voudrions apporter nous aussi une autre observation qui nous est personnelle.

L'enfant F... Evelyne, huit mois, est admise en urgence le 9 mars 1959 au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil pour anémie aiguë et hémorragie intestinale.

La croissance staturo-pondérale du bébé a toujours été satisfaisante. On note dans les antécédents une bronchite à l'âge de sept mois qui a très bien guéri.

• LE SAMEDI 7 MARS 1959, A 16 HEURES

L'enfant est geignarde et vomit. Dans la soirée, on remarque que le teint de l'enfant est légèrement jaunâtre.

• LE DIMANCHE 8, AU MATIN

La température s'élève à 40°.

Le teint est franchement jaune.

Les vomissements sont abondants, les selles noires, poisseuses et abondantes : 14 à 15 dans la journée.

L'enfant est mise à la soupe de carottes, au chophytol et au tétralactyl.

Le soir, le bébé est calme. L'apyrexie est totale.

• LE LUNDI 9, AU MATIN

Après une nuit agitée, réascension thermique à 39° ; on note du melœna.

L'hospitalisation est décidée vers 23 h 30.

Examen clinique :

- Pâleur importante des muqueuses et des téguments avec subictère.
- Pas d'adénopathie ni de splénomégalie.
- Très discrète hépatomégalie.
- Pas de purpura. La température est à 36°.
- Le T.R. ne ramène pas de sang.
- L'abdomen est discrètement météorisé.

Examens paracliniques :

— Numération globulaire — Formule sanguine :

— G.R. : 1.630.000/mm³.

— G.B. : 22.200/mm³.

— V.G. : 1.

— H.G. : 30 %.

— Erythroblastes : 3 % anisocytose.

— T.S. : 3 mn 1/2. T.C. : 2 mn.

— Plaquettes : 46.000/mm³.

— Protides totaux : 64 g %.

— Bilirubine indirecte : 28 g %.

— Le culot urinaire révèle :

- de très nombreuses hématies intactes ;
- des cylindres granuleux ;
- quelques polynucléaires intacts ;
- albuminurie très importante ;
- de nombreuses cellules épithéliales.

Une transfusion de 200 cm³ de sang A.R.H. + fut mise en place.

Devant l'association de l'anémie hémolytique, de l'hypoplaquettose et de l'atteinte rénale, le diagnostic de microangiopathie thrombotique est envisagé.

• LE JEUDI 12 MARS 1959

- L'urée sanguine est à 0,60 g/litre.
- La résistance globulaire débute à 5 ‰.
- La réticulocytose est à 30 %.
- La réaction de Meyer est positive dans les urines.
- Compte d'Addis : 390.000 hématies/minute ; 17.000 leucocytes/minute.
- Numération globulaire — Formule sanguine :
 - G.R. : 2.030.000.
 - G.B. : 13.500.
 - H.B. : 30.
 - V.G. : 0,9.
 - Normoblastes : 5 % avec anisocytose et anisochromie importantes.

Une nouvelle transfusion de 100 cm³ de sang est mise en place ; l'enfant reçoit 800.000 unités de pénicilline par jour.

• LE VENDREDI 13 MARS 1959

Les nouveaux examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

Myélogramme :

- Moelle en régénération très active de la série rouge ;
- Pas de formes anormales.
- Série rouge :
 - proérythroblastes : 24 ;
 - érythroblastes basophiles : 78 ;
 - érythroblastes acidophiles : 27 ;
 - érythroblastes polychromatophiles : 153.

Etude immuno-hématologique :

Tests globulaires :

- Test de Coombs direct : négatif.
- Agglutination en plasma albumine à 37° : négative.

Tests sériques :

- Test de Coombs indirect : négatif.
- Agglutination en plasma albumine à 37° : négative.
- Agglutinines froides à + 4° : légèrement positives.

Etude du complexe prothrombique :

- Méthode globale de Quick : 100 %.
- Méthode différentielle d'Owren :
 - prothrombine : 100 % ;
 - proconvertine : 100 % ;
 - proaccélélerine : 100 %.

Etude de la mobilité électrophorétique normale : HbA.

Fraction lente A2 : normale.

Résistance à la dénaturation alcaline : 1,8 %.

TABLEAU I

	<i>G.R.</i> <i>par mm³</i>	<i>G.B.</i> <i>par mm³</i>	<i>Plaquettes</i> <i>par mm³</i>	<i>Culot</i> <i>urinaire</i>
14 mars 1959	1.820.000 normoblastes 1 % + anisocytose anischrome	6.900	75.000	Hématies +++ Cylindrurie
15 mars 1959	1.930.000	6.600		
16 mars 1959	1.990.000 + sphérocytose	7.500	206.000	Hématies ++ Cylindres 0
17 mars 1959	2.200.000	9.000		
18 mars 1959	2.000.000	8.700	149.000	
19 mars 1959	2.000.000 + normoblastes 2 %	7.400	155.000	Hématies + Cylindres 0
23 mars 1959	2.750.000	7.500	277.000	
24 mars 1959	2.780.000	8.300		
25 mars 1959	3.000.000	8.400	230.000	Hématies 0 Cylindres 0
26 mars 1959	2.800.000	5.600		
27 mars 1959	2.570.000	7.800		
28 mars 1959	3.050.000	5.600	164.000	
31 mars 1959	3.010.000	4.200	140.000	
4 avril 1959	3.670.000	5.300		
6 avril 1959	3.980.000	6.700	170.000	Hématies 0 Cylindres 0
7 avril 1959	4.000.000	6.500		

Culot urinaire :

- présence de très nombreuses hématies non altérées ;
- absence de cylindrurie ;
- leucocytes peu nombreux et peu altérés.

Il existait donc indiscutablement :

- une anémie hémolytique ;
- une hypoplaquettose ;
- une néphropathie hématurique.

Nous allons suivre maintenant l'évolution de la maladie chez ce bébé sous une forme qui objectivera beaucoup mieux, à notre avis, l'amélioration certes lente, mais indéniable :

- au point de vue clinique : l'amélioration fut très rapide, l'enfant retrouva vite un bon appétit, était enjouée, calme ;
- au point de vue des examens complémentaires (*tableau I, page précédente*).

Le traitement a consisté en des injections de pénicilline aux doses de 800.000 U/24 heures et l'anémie fut réparée par de petites transfusions faites à la demande, le plus rarement possible.

Cette enfant est sortie le 7 avril 1959 avec une réparation presque spontanée de l'anémie, la remontée du taux des plaquettes et la disparition des signes rénaux.

Il n'y a pas eu de rechute à notre connaissance : les dernières nouvelles de l'enfant étaient excellentes et nous espérons qu'elle est définitivement guérie.

III. — EN RÉSUMÉ

L'existence de formes curables est rendue probable par des arguments cliniques et hématologiques. La question a d'ailleurs été posée par ALLISON à propos de 4 observations chez le nourrisson. Si la maladie originelle peut être curable, la nécrose parcellaire peut l'être elle aussi, ceci n'est pas impossible.

Mais la démonstration anatomique de leur existence n'a pas été faite. C'est pourquoi SYMMERS insiste sur la nécessité des biopsies d'organes pour le diagnostic des formes frustes, en particulier et surtout pour un diagnostic précoce.

On peut conclure avec AUSSANAIRE et NEZELOF que « devant la carence actuelle et vraisemblablement temporaire des examens biologiques et sérologiques, la biopsie demeure l'enquête et l'aide la plus sûre que le clinicien peut recevoir du laboratoire ».

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

Toutes les tentatives thérapeutiques entreprises jusqu'ici ont échoué complètement, hormis évidemment les cas momentanément ou définitivement curables.

Le traitement est uniquement symptomatique, particulièrement celui de l'insuffisance rénale, espérant que, si une portion suffisante du parenchyme rénal est épargnée, une diurèse suffisante puisse reprendre après un délai plus ou moins long.

L'administration quotidienne de 50 calories par kg de poids sous forme de glucose, la correction du déséquilibre acido-basique et des variations de la kaliémie sont par ailleurs les éléments essentiels du traitement de toute anurie.

L'épuration extra-rénale est particulièrement difficile chez le nourrisson : tous les auteurs ont eu recours à des exsanguino-transfusions partielles ou répétées.

L'antibiothérapie est, elle aussi, à conseiller de façon quasi systématique.

Nous allons nous pencher sur deux problèmes plus particuliers : celui de la CORTICOTHÉRAPIE et celui des MOUTARDES A L'AZOTE.

Nous allons nous aider une fois encore de l'expérimentation.

I. — DISCUSSION DE LA CORTICOTHÉRAPIE

Rappelons que la réaction de Schwartzman généralisée est obtenue chez le lapin et le rat en particulier, par l'injection intraveineuse de deux doses successives :

— l'une étant dite « préparante » : la première ;

— l'autre étant dite « provocante » : la seconde ;
d'une toxine bactérienne séparées environ de vingt-quatre heures.

Leur conséquence est une image typique de nécrose du cortex rénal.

Etudions de plus près maintenant les effets de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur l'action mortelle de la toxine méningococcique.

Des essais ont été faits par différentes méthodes pour démontrer la participation du cortex surrénal pour la défense de l'organisme contre de telles toxines.

LEWIS et PAGE présentèrent des données indiquant que l'extrême susceptibilité des animaux surrénalectomisés à la toxine pouvait être changée par l'administration d'extrait corticoïde, et d'autres chercheurs ont essayé de démontrer la protection par A.C.T.H. et cortisone.

SCHWARTZMAN et ses collaborateurs (SOFFER et SCHNEIERSON) indiquèrent que la réaction localisée pouvait être prévenue quand de très fortes doses d'A.C.T.H. ou de cortisone étaient administrées peu de temps avant l'injection « provocante » de toxine.

Cependant, THOMAS et GOOD montrèrent que la cortisone modifiait la réponse d'une seule injection de toxine de telle manière que la toxine faite en intradermo-réaction causait localement des hémorragies et des réactions cutanées, et qu'une seule injection intraveineuse aboutissait à la nécrose corticale bilatérale des reins.

En conséquence, les expériences suivantes ont été faites :

— 12 lapins reçurent une injection intraveineuse de 2 cm³ de toxine méningococcique diluée à la 1/2, qui est une quantité suffisante pour causer une prostration extrême chez tous ces animaux.

— 6 de ce groupe avaient reçu pendant trois jours auparavant, 25 mg de cortisone chaque jour.

Les résultats sont donnés dans le *Tableau II*.

Tous les animaux furent très malades, et durant les huit premières heures, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.

— 1 des 6 animaux non traités par la cortisone mourut dans un délai de dix-huit heures après l'injection de toxine, et aucune lésion rénale ou d'autre tissu ne fut constatée.

— Par contre, 3 des animaux, préalablement traités par la cortisone, moururent pendant cette période, et 4 d'entre eux présentaient à l'autopsie une nécrose bilatérale du cortex rénal.

TABLEAU II (*)

Traitement	1 injection de toxine méningococcique (dilution 1/2)	2 injections de toxine méningococcique (dilution 1/40) à 24 heures d'écart
	Cortisone —	Cortisone A.C.T.H. —
Nombre de lapins	6	6
	6	6
		6
Nombre de décès	3	6
	1	6
		4
Nombre avec nécrose corticale	4	6
	0	6
		4

(L'A.C.T.H. est donnée à la dose de 10 mg (I.M.) toutes les six heures, en commençant douze heures avant l'injection de toxine et en continuant jusqu'à la fin de l'expérimentation.)

Cette expérience démontre que l'effet mortel et les signes de l'intoxication de l'organisme causée par une dose importante de toxine ne sont pas empêchés par la cortisone.

Bien au contraire, ils sont considérablement augmentés.

Des résultats identiques furent obtenus quand les effets de la cortisone ou de l'A.C.T.H. étaient appliqués sur la réaction à deux injections intraveineuses de toxine.

Il semble donc y avoir une reprise du phénomène de Schwartzman sous l'influence de la corticothérapie. Celle-ci n'est donc pas souhaitable.

(*) D'après THOMAS et GOOD (*J. Exp. Med.*, 1952, 96, 605).

II. — DISCUSSION SUR L'EMPLOI DE MOUTARDES A L'AZOTE

Revenons à l'expérimentation et voyons le rôle des leucocytes polynucléaires dans la réaction de Schwartzman généralisée et l'effet de la moutarde à l'azote (HN_2).

Il a été démontré par SCHWARTZMAN en 1937 et STETSON que des injections intraveineuses de toxines bactériennes Gram —, du type employé pour la réaction de Schwartzman, occasionnaient une baisse nette dans le niveau circulant des leucocytes polynucléaires, qui devient évidente trente à soixante minutes après l'injection de toxine et qui persiste pendant trois ou quatre heures. Elle est suivie par une hausse dans le total leucocytaire un peu plus haut que la normale.

STETSON et GOOD montrèrent que lorsque la leucopénie était produite par une administration antérieure de 1,5 mg/kg de moutarde à l'azote trois jours plus tôt, la réaction locale cutanée de Schwartzman ne se produisait pas.

Un effet semblable de la moutarde à l'azote (HN_2) était observé sur la réaction généralisée de Schwartzman suivant deux injections intraveineuses de toxine méningococcique ou suivant une seule injection de toxine chez des lapins traités à la cortisone.

Des lapins reçurent une injection intraveineuse de HN_2 à la dose de 1,75 mg/kg.

Après des intervalles différents de temps, des groupes séparés d'animaux étaient préparés par une injection intraveineuse de 2 cm³ de toxine méningococcique (dilution 1/40) et provoqués vingt-quatre heures plus tard avec la même substance.

Les totaux des leucocytes polynucléaires dans le sang étaient faits chez tous les animaux antérieurement à l'injection de HN_2 et de nouveau juste avant l'injection préparante de toxine; vingt-quatre heures après l'injection provoquante, tous les animaux étaient sacrifiés et leurs reins examinés.

— Chez les animaux qui avaient reçu l'injection préparante de toxine en même temps que celle de HN_2 ou douze heures plus tard on ne notait pas d'inhibition de la réaction de Schwartzman généralisée. (Il sera noté que les totaux des leucocytes polynucléaires

(*) SCHWARTZMAN et STETSON, *J. Exp. Med.*, 1951, 93, 489.

étaient dans les limites de la normale au moment de l'injection chez tous ces animaux.)

— Dans le groupe qui avait reçu la première injection de toxine soixante-douze heures après HN_2 , tous avaient une leucopénie extrême et aucun des animaux ne développa de nécrose corticale du rein. Quand l'intervalle entre l'injection de HN_2 et celle préparante de toxine était de six ou huit jours, la leucopénie avait disparu et les animaux étaient de nouveau entièrement sensibles à la réaction de Schwartzman généralisée.

Nous allons résumer dans le *Tableau III* ces résultats d'expérimentation montrant l'inhibition de la réaction de Schwartzman généralisée par la moutarde à l'azote et la corrélation de l'inhibition avec la production d'une leucopénie polynucléaire par HN_2 .

Les expériences faites avec la moutarde à l'azote font penser que la présence de leucocytes polynucléaires est nécessaire pour la production de la réaction de Schwartzman généralisée.

Pendant la période où la leucopénie existe suivant une injection de HN_2 , la nécrose du cortex rénal pourrait ne pas se produire. Dans les intervalles avant et après l'apparition de la leucopénie ou quand la leucopénie était évitée, pas d'inhibition par la moutarde à l'azote ne pouvait être démontrée.

L'évidence suggère qu'un effet de la toxine sur les leucocytes polynucléaires peut être un principal événement dans le développement de la réaction de Schwartzman.

III. — RÉSUMÉ

En dehors des cas momentanément curables et, espérons-le, définitivement curables, tous les traitements proposés jusqu'ici ont échoué, que ce soit l'antibiothérapie ou l'exsanguino-transfusion.

En s'aidant des résultats de l'expérimentation, on peut dire que la CORTISONE est susceptible d'aggraver ces cas ; par contre, les MOUTARDES A L'AZOTE paraissent être une voie nouvelle sur laquelle on pourrait fonder des espoirs.

TABLEAU III (*)

Procédés (*)	N° des lapins	LEUCOCYTES POLYNUCLÉAIRES (par mm ³ de sang)		Nécrose corticale du rein
		Avant HN ₂	Après injection préparante de toxine	
Préparation et HN ₂ en même temps	1	4.100	—	0
	2	5.850	—	+
	3	3.825	—	+
	4	3.500	—	+
Préparation 12 heu- res après HN ₂	5	3.450	11.720	+
	6	3.120	7.315	+
	7	4.020	4.592	+
	8	1.470	2.437	+
Préparation 3 jours après HN ₂	9	4.250	32	0
	10	1.850	290	0
	11	2.090	325	0
	12	3.555	130	0
	13	2.790	375	0
Préparation 6 jours après HN ₂	14	3.015	5.585	0
	15	3.830	4.080	+
	16	3.920	1.577	+
	17	6.825	3.620	+
Préparation 8 jours après HN ₂	18	2.350	2.750	+
	19	2.484	1.520	+
	20	1.425	3.275	+
	21	1.480	1.580	+
	22	2.055	2.020	+

(*) D'après THOMAS et GOOD (J. Exp. Med., 1952, 95, 409).

Tous les animaux reçoivent 2 cm³ d'une toxine méningococcique (dilution 1/40) pour la préparation et la provocation à intervalle de 24 heures.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le cas d'un nourrisson de cinq mois dont le tableau clinique associe une anémie hémolytique de type extra-globulaire, sans anticorps décelables, avec images particulières de distorsion érythrocytaire, un purpura thrombopénique, une anurie et dont l'examen anatomique montre une nécrose du cortex et des pyramides du rein avec, en bordure, des zones de nécrose, des lésions artérielles de microangiopathie thrombotique (M.A.T.).

Ce tableau anatomo-clinique est identique à celui des 5 observations publiées par GASSER, en 1955, sous le nom de syndrome hémolytique urémigène avec nécrose du cortex rénal.

Notre observation ajoute, à la description de cet auteur, trois faits : l'existence d'une distorsion érythrocytaire très particulière, la possibilité d'une nécrose des pyramides, la présence en bordure des zones de nécrose de lésions de M.A.T.

La découverte de ces lésions de M.A.T. en bordure des zones de nécrose et quelques arguments expérimentaux tirés de l'étude du phénomène de Schwartzman, permettent de penser que la nécrose du cortex et des pyramides rénales observée est la conséquence extrême de la thrombose des artérioles et des capillaires du rein.

Le syndrome doit, du point de vue nosologique, être intégré dans le cadre plus général de la maladie de Moschowitz caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique, de signes neurologiques, d'une atteinte rénale et de lésions artériolo-capillaires de M.A.T. Il existerait ainsi trois formes anatomiques de cette maladie : la première où les lésions de M.A.T. sont disséminées à tous les organes, qui correspond à la maladie décrite par Moschowitz ; la seconde où les lésions de M.A.T. seraient exclusivement localisées au rein, comme l'ont montré ROYER et ses collaborateurs ; la troisième qui caractérise le syndrome de Gasser, où les lésions de M.A.T. provoquent une nécrose du cortex rénal, que ces lésions soient généralisées ou localisées au rein.

Le diagnostic différentiel du syndrome de Gasser se pose essentiellement avec les autres nécroses corticales de l'enfant, et repose sur la simultanéité d'apparition de l'anémie hémolytique, du purpura thrombopénique lorsqu'il existe et de l'atteinte rénale.

La pathogénie demeure peu claire mais doit expliquer la simultanéité de l'atteinte des érythrocytes, des plaquettes et des petits vaisseaux.

Les recherches étiologiques ont été négatives mais devraient s'orienter vers l'hypothèse d'une agression virale dont la preuve a pu être faite dans un syndrome analogue appelé néphrose-néphrite hémorragique qui est dû à un virus transmis par des tiques.

Le pronostic est toujours fatal. On peut cependant poser le problème des formes curables de nécrose corticale et de M.A.T., donc de la maladie de Gasser.

En dehors du traitement symptomatique, il semble à la lumière de faits expérimentaux que la cortisone puisse être nuisible et qu'une thérapeutique par les moutardes à l'azote mérite d'être essayée.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANTES. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. A review of the literature with report of a case. (*Ann. of Int. Med.*, 1958, 48, 512-536.)
- AUSSANNAIRE (M.), NEZELOF (C.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique. (*Journées Pédiatriques*, Paris, 1957, 221.)
- BERHEIM (M.), ROGET (J.), LARBRE (F.), BEAUDOING (A.), MOURIQUAND (Cl.), BÉTHENOD (M.), JARLOT (B.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique aigu. (*Sem. des Hôpitaux (Ann. Pédiat.)*, 1957, 33, 2451.)
- BRUNSON (J.G.), THOMAS (L.), GAMBE (Ch.). — Morphologic changes in rabbits following the intravenous administration of meningococcal toxin. Two appropriately spaced injections; the role of fibrinoid in the generalized Schwartzman reaction. (*Am. J. of Pathology*, 1955, 31, 655.)
- CLÉMENT (R.), BERNARD (J.), PAPAIOANNOU (A.), MATHÉ (G.), HABIB (R.), DESIGNOLLE (M.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique chez une enfant de dix mois. (*Presse Médicale*, 1957, 65, 2144.)
- ESKELAND (G.) and SKOGRAND (A.). — Bilateral cortical necrosis of the kidneys in infancy. (*Acta Paediatrica*, May 1959, 48: 278-286.)
- GASSER (C.), GAUTHIER (E.), STECK (A.). — Hamolytisch-urämische syndrome; bilaterale Nierenrinden nekrosen bei akuten erworbenen Hämolytischen anämien. (*Schweiz. Med. Woch.*, 1955, 85, 905.)
- GENNES (L. DE) et MATHIEU DE FOSSEY. — La sérotonine, un nouveau médiateur chimique. (*La Presse Médicale*, 1956, 64, n° 46, 1066-1068.)
- GORMSEN (H.), IVERSEN (P.) and RAASCHOU (F.). — Kidney biopsy in acute anuria. With a case of acute bilateral cortical necrosis. (*Am. J. Med.*, 1955, 19, 209.)
- GRAIG (J.M.), GITLIN (D.). — The nature of the hyaline thrombi in thrombotic thrombocytopenic purpura. (*Am. J. Path.*, 1957, 33, 251.)
- HUNT. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. (*J. Med. Serv.*, 1939, 2570.)
- LAULER (D.P.) and SCHREINER (G.E.). — Nécrose bilatérale du cortex rénal. (*Am. J. Med.*, 1958, 24, 519-529.)

- LELONG (M.), JOSEPH (R.), BERTRAND (J.), LE TAN VINH, NEZELOF (Ch.), MATHÉ (G.), JOB (J.C.), ROIDOT (M.). — La nécrose corticale symétrique des reins chez le nourrisson et l'enfant. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 1955, tome XII, n° 8, 793-827.)
- MATHIEU (H.). — La maladie thrombotique artério-capillaire du rein. (*Thèse*, Paris, 1958.)
- MOZZICONACCI (P.), DREYFUS (B.), ATTAL (C.), GIRARD (F.), RAYNAUD (E.J.). — Intérêt des modifications morphologiques des hématies au cours des anémies hémolytiques avec néphropathie hématurique. (*Ann. Pédiat.*, 1958, 34, n° 94, 2812-2816.)
- PAGE (E.W.) and GLENDENING (M.B.). — Production of renal cortical necrosis with serotonin (5-hydroxy-tryptamine). (*Am. J. Med.*, 1955, 19, 285.)
- PAPPAS (G.D.), ROSS (M.H.), THOMAS (H.L.). — Studies on the generalized Schwartzman reaction, the apparance by electron microscopy of intravascular fibrinoïd in the glomerular capillaries during the reaction. (*The J. of Experimental Med.*, 1958, 107, 333.)
- ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.). — La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant. (*Sem. des Hôpitaux (Ann. Pédiat.)*, 1960, 16, 572-587.)
- SMORODINTSEV et collaborateurs. — Nephrose-nephritis hemorrhagic (1941).
- STEINER (B.) et VECSEI (A.). — Symetrical necrosis of the renal cortex in infancy. (*Acta Medica*, Budapest, 1958, 12, 317-327.)
- TCHERDAKOFF (P.). — Maladie de Moschowitz. (*Encyclp. Méd.*, 1^{re} édit., 4, 1959, C.)
- THOMAS (L.), GOOD (R.). — Studies on the generalized Schwartzman reaction (I). (*J. of Exp. Med.*, 1952, 96, 605.)

